



# Espacenet

## Bibliographic data: FR 2596392 (A1)

Derivatives of alpha -(3-hydroxy-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrothieno[3,2-c]pyrid-5-yl)pheny lacetic acid, process for their preparation, their application as medicaments and the compositions containing them

**Publication date:** 1987-10-02

**Inventor(s):** FREHEL DANIEL; MAFFRAND JEAN-PIERRE; VALLEE ERIC; BADORC ALAIN ±

**Applicant(s):** SANOFI SA [FR] ±

**Classification:**

- international: **C07D495/04**; (IPC1-7): A61K31/38; A61K31/445; A61K31/445; C07D211/72; C07D333/00; C07D495/04; C07D495/04
- European: [C07D495/04](#)

**Application number:** FR19860004729 19860327

**Priority number (s):** FR19860004729 19860327

**Also published as:**

- [FR 2596392 \(B1\)](#)

**Cited documents:**
[EP0099802 \(A1\)](#)
[EP0097079 \(A1\)](#)
[EP0054442 \(A1\)](#)
[View all](#)

## Abstract of FR 2596392 (A1)



New derivatives of alpha -(3-hydroxy-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrothieno[3,2-c]pyrid-5-yl)phenylacetic acid, a process for preparing them and their applications in therapeutics. These derivatives correspond to the general formula, in which: - R1 can be hydrogen, a linear or branched lower alkyl group, an optionally substituted aralkyl group, or an acyl group of formula: in which R represents a linear or branched lower alkyl group, or an optionally substituted aryl or aralkyl group. - R2 can be hydrogen, a linear or branched lower alkyl group or an optionally substituted aralkyl group. - X can be hydrogen, a halogen, or a lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, nitro, cyano, carboxy or alkoxycarbonyl radical. The invention also comprises addition salts with pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids, tautomeric forms, when they exist, as well as diastereoisomers or their mixtures. The invention also relates to their application as medicaments and to the compositions containing them.

Last updated: 12.10.2011 Worldwide Database 5.7.23.1; 93p

12

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 27 mars 1986.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOP « Brevets » n° 40 du 2 octobre 1987.

50 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

71 Demandeur(s) : SANOFI, société anonyme. — FR.

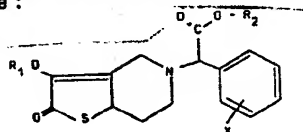
72 Inventeur(s) : Daniel Frehel, Jean-Pierre Maffrand, Eric  
Vallée et Alain Badorc.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : A. Amselem, Sanofi.

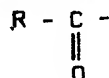
54 Dérivés de l'acide  $\alpha$ -[hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5] phénylacétique, leur procédé  
de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

57 L'invention est relative à de nouveaux dérivés de l'acide  
 $\alpha$  — [hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c)  
pyridyl-5] phénylacétique, à un procédé pour les préparer et à  
leurs applications en thérapeutique. Ces dérivés répondent à la  
formule générale :



dans laquelle :

— R<sub>1</sub> peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur  
linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substi-  
tué, ou un groupe acyle de formule :



dans lequel R représente un groupe alcoyle inférieur, linéaire  
ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substi-  
tué.

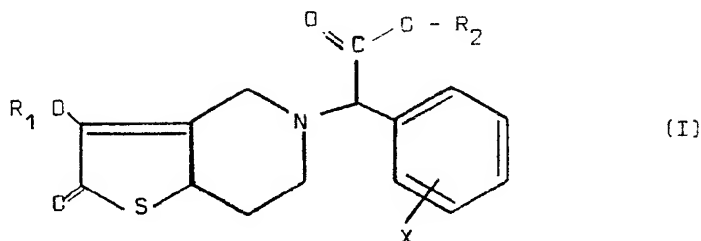
— R<sub>2</sub> peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur  
linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substi-  
tué.

— X peut être l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle  
inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy  
ou alcoxycarbonyl.

L'invention comprend aussi des sels d'addition avec les  
acides minéraux ou organiques, pharmaceutiquement accepta-  
bles, les formes tautomères lorsqu'elles existent, ainsi que les  
diastéréoisomères ou leurs mélanges.

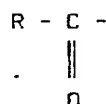
L'invention est également relative à leur application à titre  
de médicaments et aux compositions les renfermant.

L'invention est relative à de nouveaux dérivés de l'acide  
 α-[hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5]  
 phényl acétique, à un procédé pour les préparer et à leurs applications en  
 thérapeutique. Ces dérivés répondent à la formule générale :



15 dans laquelle :

- R<sub>1</sub> peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué, ou un groupe acyle de formule :



25 dans lequel R représente un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué.

- R<sub>2</sub> peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.

30 - X peut être l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy ou alcoxycarbonyl.

35 L'invention comprend aussi des sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les formes tautomères lorsqu'elles existent.

Par groupe alcoyle inférieur, on entend une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée saturée en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> telle que méthyle, éthyle, isopropyle, isobutyle, tertibutyle n-hexyle, butyryle-2, ou insaturée en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub> telle que vinyle, éthyneyle, allyle, propargyle, crotyle, méthyl-2 crotyle, méthyl-2 allyle.

Par groupe aralcoyle on entend un groupe benzyle, phénéthyle.

Par groupe alcoxy inférieur, on entend un hydroxyle substitué par un alcoyle inférieur, tel que défini ci-dessus.

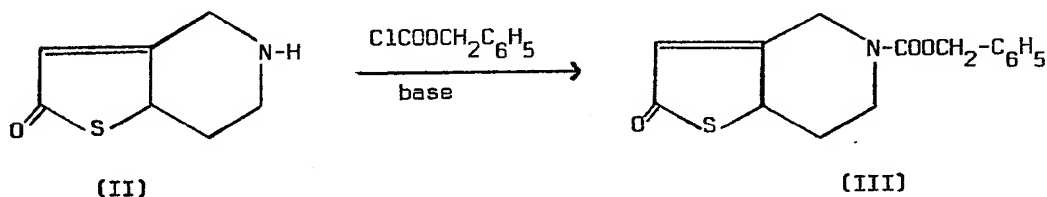
Les composés ci-dessus de formule (I), comportant au moins deux centres asymétriques peuvent exister sous forme de plusieurs diastéréoisomères.

L'invention concerne aussi bien chaque diastéréoisomère que leurs mélanges.

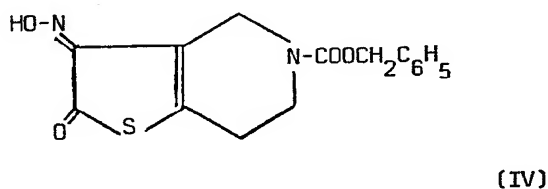
Des dérivés de la thiéno-pyridine ont été décrits dans le brevet français n°2215948 et parmi ceux-ci la Ticlopidine, douée d'intéressantes propriétés anti-agrégante plaquettaire et antithrombotique, a fait l'objet de nombreuses études [Haemostasis Vol. 13, supplément 1, 1983].

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) ci-dessus, caractérisé en ce que :

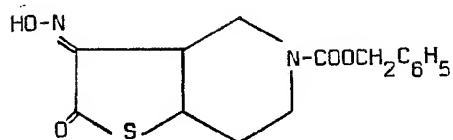
a) on fixe le groupe protecteur benzyloxycarbonyle ou un groupe équivalent sur la fonction azotée de la tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 de formule (II), pour obtenir la thiénopyridone de formule (III) :



b) on fixe le groupe hydroximino = N - OH en position 3 sur le squelette thiéno (3,2-c) pyridine, pour obtenir le composé de formule (IV) :

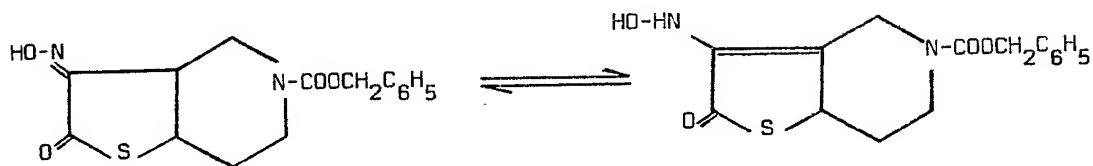


c) on réduit le céto-oxime de formule (IV) en dérivé de formule (Va) :



(Va)

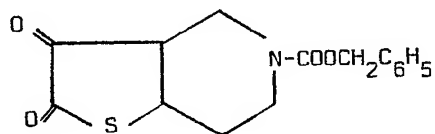
qui peut exister sous la forme tautomère hydroxyamino (V) selon l'équilibre tautomérique :



(Va)

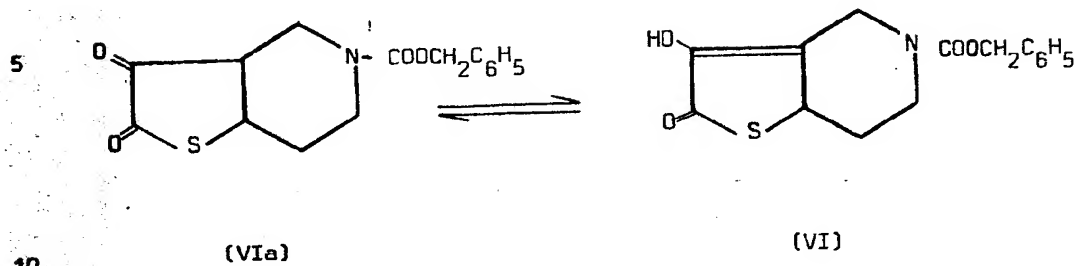
(V)

d) on hydrolyse de façon ménagée le céto-oxime de formule (Va) pour obtenir le dérivé dicétonique de formule (VIa) :

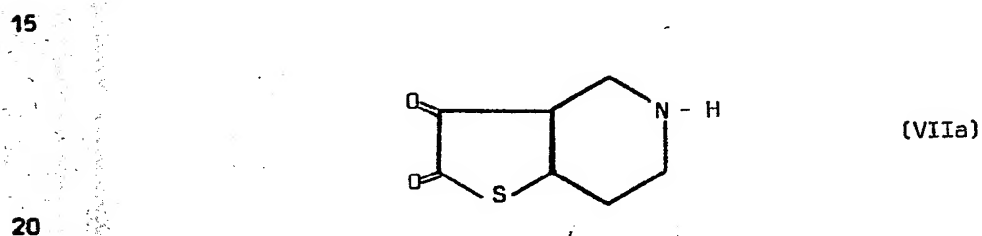


(VIa)

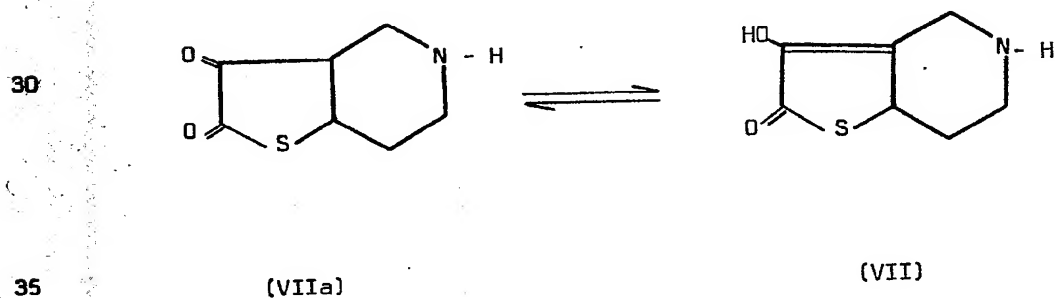
qui peut exister sous la forme tautomère céto-hydroxylée (V) selon l'équilibre tautomérique.



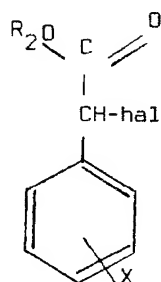
e) par clivage du groupement protecteur benzyloxycarbonyle du composé (VIa) on obtient la thiénopyridine-dione de formule (VIIa) :



qui peut exister sous la forme céto-hydroxylée (VII) selon l'équilibre tautomérique :



f) on condense le Thiénopyridone de formule (VII) avec un composé de formule (VIII) :



VIII

5

10

15

20

25

30

35

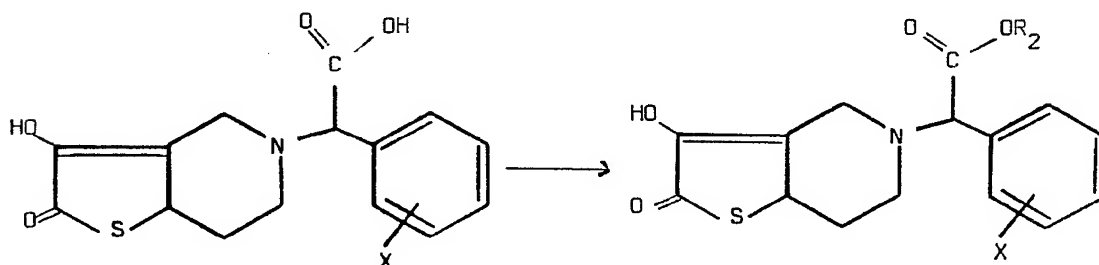
dans laquelle hal est un halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode et X et R<sub>2</sub> prennent les valeurs définies ci-dessus pour obtenir les composés de formule (I) dans lesquels X et R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus et R<sub>1</sub> représente l'hydrogène.

h) par acylation des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, on obtient les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical acyle.

i) par alcoylation des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, on obtient les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle.

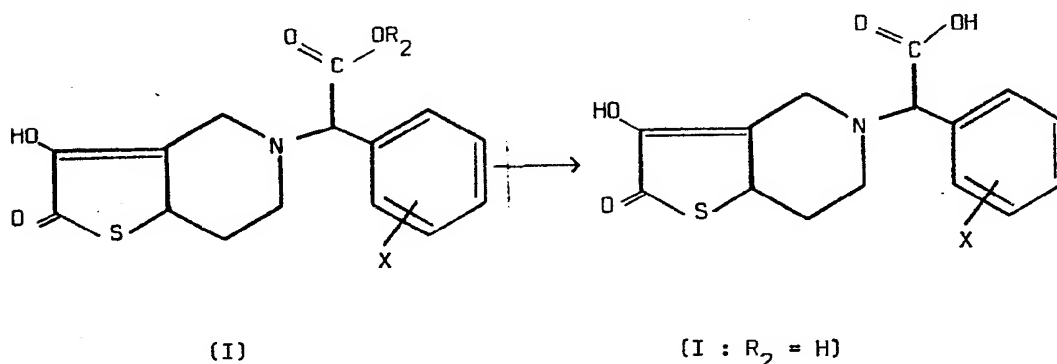
Selon une variante les esters de formule (I) dans laquelle R<sub>2</sub> est un groupe alcoyle ou aralcoyle, peuvent être obtenus à partir de l'acide de formule (I) dans laquelle R<sub>2</sub> est l'hydrogène.

S'il est tout à fait possible d'obtenir tous les esters de formule (I) dans laquelle R<sub>2</sub> est un groupe alcoyle ou aralcoyle, tels que définis ci-dessus, par le procédé décrit ci-dessus il est peut être préférable sur le plan économique, de préparer certains d'entr'eux et notamment les esters supérieurs à partir de l'acide de formule (I) dans laquelle R<sub>2</sub> est l'hydrogène et de l'alcool R<sub>2</sub>OH correspondant, en présence de gaz chlorhydrique ou de chlorure de thionyle, par les méthodes connues, selon le schéma réactionnel :



40

Selon une autre variante, l'acide de formule (I) dans laquelle  $R_2$  est l'hydrogène, peut être obtenu par hydrolyse sélective des esters de formule (I) dans laquelle  $R_2$  est un groupe alcoyle ou aralcoyle, tels que définis ci-dessus, selon le schéma réactionnel :

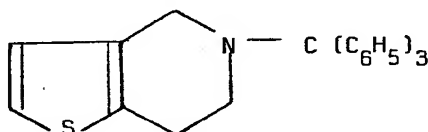


Notamment l'hydrolyse de l'ester tertibutylique de formule (I :  $R_2 =$  tertibutyle) s'opère dans un milieu acide tel que l'acide trifluoroacétique, l'acide formique à 98 %, à des températures comprises entre 5°C et le point d'ébullition du milieu réactionnel.

Le dérivé benzyloxycarbonyl (III) est préparé par condensation du chloroformiate de benzyle sur la tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (II) en présence d'une base organique comme accepteur de protons, notamment le triéthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le tétrahydrofurane, le diméthoxy-1,2 éthane, le diméthylformamide.

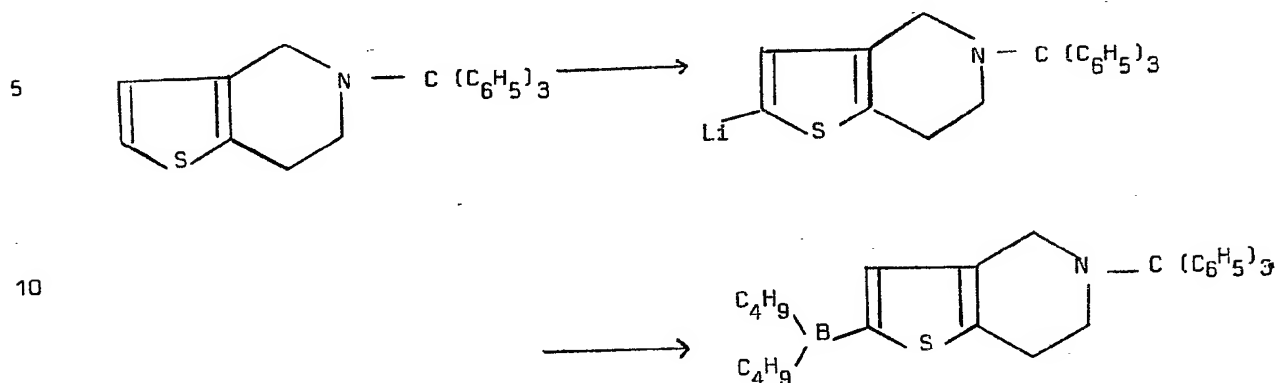
Cette condensation s'opère de préférence à température ambiante (20°C). La tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (II) a été obtenue suivant le procédé décrit dans la demande de brevet français n°85 01 908, consistant :

a) à fixer le groupement protecteur triphénylméthyle (ou trityle) sur la fonction azotée de la tétrahydro-4,5,6,7 thiéno (3,2-c) pyridine donnant le composé de formule :

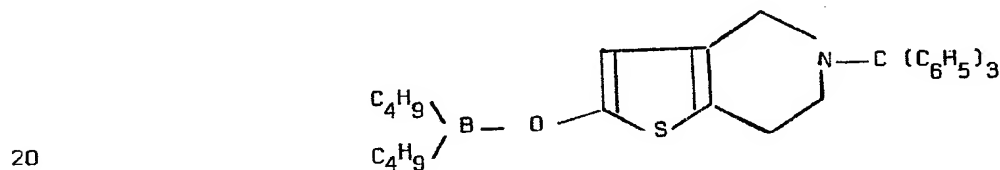




b) à fixer le groupe boronique  $-B(C_4H_9)_2$  en position 2 sur le squelette thiéno (3,2-c) pyridine, par l'intermédiaire du butyl lithium suivant le schéma réactionnel :



c) à oxyder le dérivé boronique obtenu en dérivé borique de formule :



d) à hydrolyser immédiatement le dérivé borique en dérivé tritylé de formule :



e) à cliver le groupement trityle sélectivement par hydrolyse acide ménagée.

La nitrosation du composé (III) s'opère avec le nitrite de sodium en milieu acide, de préférence l'acide acétique aqueux, sous atmosphère inerte à des températures comprises entre 0° C et + 5° C. La réduction catalytique du composé (IV) en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, s'opère en milieu alcoolique tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, ou en milieu hydro-alcoolique à une température variant entre 10° C et 50° C.

30

35

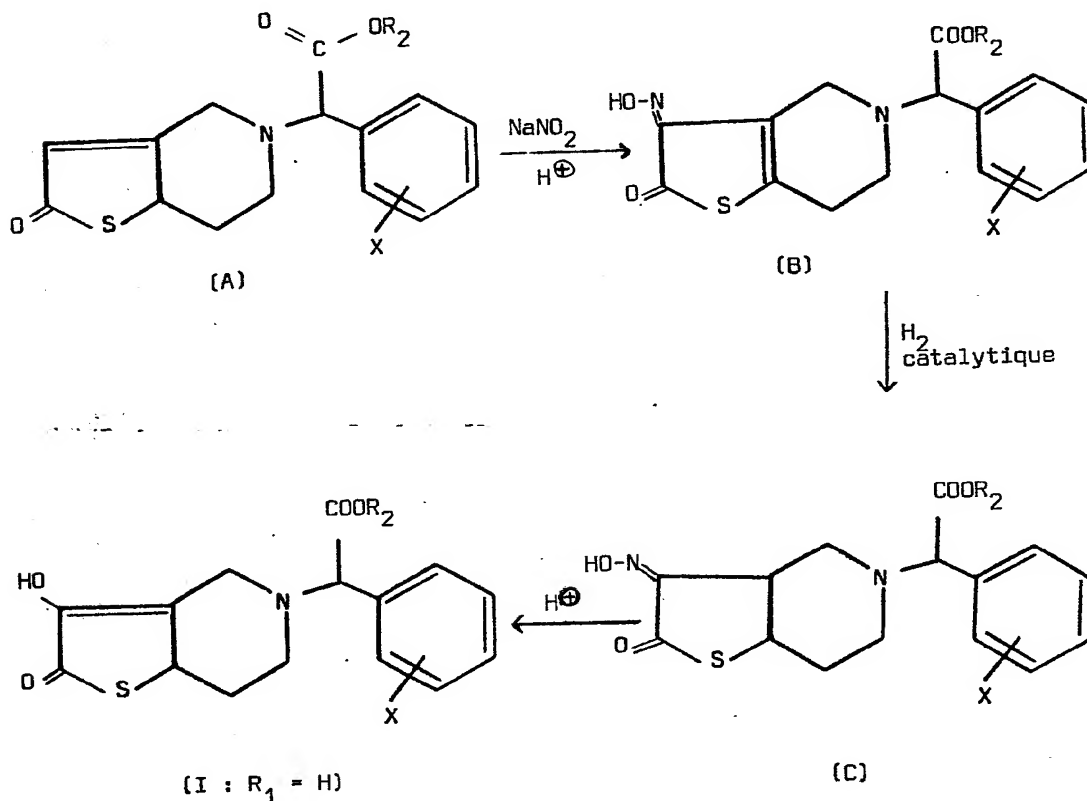
L'hydrolyse ménagée du céto-oxime de formule (Va) s'opère dans un mélange d'alcool tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et d'un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique aqueux à des concentrations comprises entre 1N et 3N. L'opération s'effectue à la température du reflux de l'alcool pendant une durée de 2 à 3 heures.

Le clivage du groupement protecteur benzyloxycarbonyle du composé (VIa) s'opère à température ambiante dans un solvant inerte tel que le dioxane, en présence d'un excès d'acide fort, tel qu'une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique.

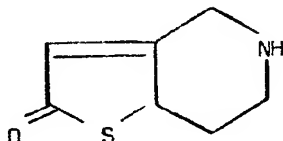
La condensation de la thiéno-pyridinone de formule (VII) avec le dérivé de formule (VIII) s'effectue en présence d'une base faible, notamment un hydrogénocarbonate de métal alcalin tel que le bicarbonate de sodium ou de potassium, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le diméthoxy-1,2 éthane, à des températures comprises entre 40°C et le point d'ébullition du solvant.

Les dérivés de l'acide  $\alpha$  - halogénophénylacétique de formule (VIII) sont préparés selon des méthodes connues : par exemple, E. L. ELIEL, M. T. FISK et T. PROSSER, Organic Syntheses, Coll. Vol IV, J. WILEY and Sons Inc., New-York, 1963, p 169 .

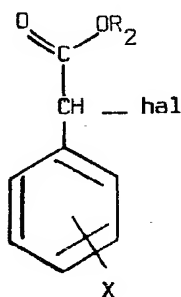
Les composés (I) de l'invention, dans lesquels  $R_1$  est l'hydrogène et  $R_2$  est alcoyle peuvent être également obtenus, selon le schéma réactionnel :



La thiéno-pyridone de formule (A) est obtenue selon le procédé décrit dans la demande de brevet français n° 85 01 908 par condensation de la tétrahydro-5,6,7,7a 4H-thiéno (3,2-c) pyridone-2 de formule :



avec un halogéno-phényl acétate de formule :



La nitrosation avec le nitrite de sodium en milieu acide acétique conduit au céto-oxime de formule (B) ; l'hydrogénation catalytique du composé (B) conduit à l'intermédiaire (C), dont l'hydrolyse ménagée conduit aux composés de l'invention (I :  $R_1 = H$ ). Les exemples non limitatifs suivants, sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1 : Benzyloxycarbonyl-5 tétrahydro-5,6,7,7a 4H-thiéno (3,2-c) pyridone-2 (III).

A une solution de 26,2 g (0,137 mole) de chlorhydrate de tétrahydro-5,6,7,7a 4H-thiéno (3,2-c) pyridone-2 (IV) dans 300 ml de dichlorométhane on ajoute 27,6 g (0,273 mole) de triéthylamine puis goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à température ambiante, 23,4 g (0,137 mole) de chloroformate de benzyle. Après la fin de l'addition, on agite pendant 3 heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans 500 ml d'eau et décante la phase organique. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de sodium sec et évaporée à sec. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur un lit de silice (élution avec le dichlorométhane). On récupère une résine légèrement orangée qui est utilisée sans autre purification dans l'étape ultérieure.

Rendement : 89 %

IR (film) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1715, 1695

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) en ppm : 7,33 (m, 5H) ; 6,03 (s, 1H) ; 5,10 (s, 2H)

EXEMPLE 2 : (Benzyloxycarbonyl-5 hydroxyimino-3 tétrahydro-4,5,6,7,7a 3H-thiéno (3,2-c) pyridone-2 (IV)

A une solution de 35,1 g (0,121 mole) de benzyloxycarbonyl-5 tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (exemple 1) dans un mélange de 270 ml d'acide acétique et de 90 ml d'eau, refroidie à 5°C, on ajoute par petites portions 8,36 g (0,121 mole) de nitrite de sodium et abandonne entre 0°C et 5°C pendant 5 heures puis à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est versé sur 500 ml d'eau et extrait le mélange avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont lavés abondamment avec de l'eau puis séchés sur du sulfate de sodium sec. L'évaporation du solvant laisse une résine orangée que l'on triture avec de l'éther diéthylique. Les cristaux beiges obtenus sont lavés à l'éther éthylique, séchés et recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

Cristaux beiges, rendement : 41 % , F = 183°C.

IR (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1715,1675

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) en ppm : 7,32 (m, 5H) ; 5,12 (s, 2H) ; 4,58 (m, 2H) ; 3,63 (m, 2H) ; 2,45 (m, 2H).

EXEMPLE 3 : Benzyloxycarbonyl-5 hydroxyamino-3 tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (V)

On dissout 15,7 g (0,049 mole) de benzyloxycarbonyl-5 hydroxyimino-3 tétrahydro-4,5,6,7,7a 3H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (exemple 2) dans un mélange de 120 ml d'éthanol et de 120 ml de dichlorométhane. On ajoute 3,92 g de palladium sur charbon à 10 % et soumet le milieu réactionnel dans un autoclave à une pression d'hydrogène de 9 bars. On agite le mélange à température ambiante pendant 3 heures. Après dégazage, on filtre le catalyseur sur un lit de talc et le filtrat est évaporé à sec. On récupère un résidu semi-cristallin orangé que l'on utilise sans autre purification dans l'étape ultérieure.

Rendement : 93 %

IR (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1715,1695,1665

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) en ppm : 7,37 (m, 5H) ; 5,15 (s, 2H).

EXEMPLE 4 : Benzyloxycarbonyl-5 hydroxy-3 tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (VI)

On dissout 14,6 g (0,0456 mole) de benzyloxycarbonyl-5 hydroxyamino-3 tétrahydro-5,6,7,7a 4H - thiéno (3,2-c) pyridone-2 (exemple 3) dans 180 ml d'alcool isopropylique. On ajoute 90 ml d'acide chlorhydrique 2N et on chauffe le milieu réactionnel, sous atmosphère inerte, à 80°C pendant une heure. Après refroidissement le milieu réactionnel est alcalinisé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique.

Les extraits organiques sont lavés à l'eau et séchés sur du sulfate de sodium sec. L'évaporation laisse un résidu blanchâtre mal cristallisé que l'on utilise dans l'étape ultérieure sans autre purification.

Rendement : 98 %

IR (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1715, 1690, 1660

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) en ppm : 7,35 (m, 5H) ; 5,12 (s, 2H).

EXEMPLE 5 : Hydroxy-3 tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (VII)

On dissout 13,7 g (0,0449 mole) de benzyloxycarbonyl-5 hydroxy-3 tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (exemple 4) dans 65 ml de dioxanne et ajoute goutte à goutte, en refroidissant le milieu réactionnel entre 5° C et 15°C, 40 ml d'une solution à 33 % d'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial. Il y a dégagement abondant de gaz carbonique et apparition de cristaux dans le milieu réactionnel. On maintient le milieu réactionnel à température ambiante pendant 30 minutes. On filtre les cristaux obtenus, les lave à l'acétone puis à l'éther et les sèche.

Bromhydrate, cristaux rouille, rendement : 94 % , F > 260°C (déc.).

IR (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1710, 1660.

EXEMPLE 6 :  $\alpha$ -(hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle, dérivé n°1 (I :  $\text{R}_1 = \text{H}$  ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  ; X = 2-Cl)

On dissout 5,5 g (0,0218 mole) de bromhydrate d'hydroxy-3 tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (exemple 5) dans 60 ml de diméthylformamide. On ajoute 4,36 g (0,0436 mole) de bicarbonate de potassium et 3,27 g (0,0218 mole) d'iodure de sodium, puis goutte à goutte une solution de 4,78 g (0,0218 mole) de  $\alpha$ -chloro (chloro-2 phényl) acétate de méthyle (VIII :  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  ; hal = Cl ; X = 2-Cl). On chauffe le milieu réactionnel à 60°C pendant 1H30. Après refroidissement on verse dans 200 ml d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle.

Les extraits organiques sont lavés plusieurs fois avec de l'eau et séchés sur du sulfate de sodium sec. Après évaporation, le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur un lit de silice (élution avec l'acétate d'éthyle). Le résidu obtenu est transformé en chlorhydrate par addition de gaz chlorhydrique sec dans une solution de ce résidu dans l'éther diisopropylique.

Chlorhydrate, cristaux blancs, rendement : 73 % ; F = 120°C (déc.).

IR (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1760, 1710, 1680

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) en ppm : 7,66 (m, 4H) ; 5,53 et 5,40 (s, 1H, 2 diastéréoisomères) 3,68 (s, 3H).

**EXEMPLE 7 :**  $\alpha$ -(hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de tertiobutyle dérivé n°2  
(I :  $R_1 = H$  ;  $R_2 = C(CH_3)_3$  ;  $X = 2-Cl$ ).

5 Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 6, par alkylation de l'hydroxy-3 tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 (exemple 5) avec l' $\alpha$ -bromo (chloro-2 phényl)- acétate de tertiobutyle (VIII :  $R_2 = C(CH_3)_3$  hal = Br ;  $X = 2-Cl$ ).

Mousse orangée, rendement : 81 %.

IR (KBr) en  $cm^{-1}$  : 1735, 1710, 1670

10 RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) en ppm : 7,42 (m, 4H) ; 4,63 (s, 1H) ; 1,38 (m, 9H).

**EXEMPLE 8 :** Acide  $\alpha$ -(hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétique dérivé n°8 (I :  $R_1 = H$  ;  $R_2 = H$  ;  $X = 2-Cl$ ) (Hydrolyse sélective d'ester tertiobutylique).

15 A une solution de 3,9 g (0,01 mole) de  $\alpha$ -(hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de tertiobutyle (exemple 7) dans 30 ml d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte 15 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique, sous atmosphère inerte. On agite à température ambiante pendant 1 heure et verse le milieu réactionnel sur un grand volume d'éther éthylique. On filtre les cristaux obtenus, les lave avec de l'éther éthylique et les sèche à l'étuve.

20 Bromhydrate, cristaux beiges, F = 200°C (déc.), rendement : 74 %

IR (KBr) en  $cm^{-1}$  : 1740, 1705, 1670

25 RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) en ppm : 7,63 (m, 4H) ; 5,61 et 5,54 (s, 1H, 2 diastéréoisomères)

**EXEMPLE 9 :**  $\alpha$ -(méthoxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de méthyle dérivé n°4 (I :  $R_1 = CH_3$  ;  $R_2 = CH_3$  ;  $X = 2-Cl$ ).

30 On dissout 3,53 g (0,01 mole) de  $\alpha$ -(hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de méthyle (exemple 6) dans 250 ml d'éther diéthylique. On ajoute à température ambiante, sous atmosphère inerte, une solution fraîchement préparée de 1,4 g (0,03 mole) de diazométhane dans 100 ml d'éther diéthylique. On laisse à température ambiante, pendant 17 heures. On filtre l'insoluble et évapore à sec le filtrat. L'évaporation laisse une huile que l'on purifie par l'intermédiaire de son chlorhydrate.

35

IR (film) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1745, 1690, 1665

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) en ppm : 7,41 (m, 4H) ; 4,89 et 4,86 (s, 1H, 2 diastéréoisomères)  
3,84 et 3,81 (s, 3H, 2 diastéréoisomères) ; 3,73 (s, 3H)

Chlorhydrate, cristaux beiges, F = 102°C (déc.), rendement : 71 %.

5 EXEMPLE 10 :  $\alpha$ -(acétoxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5)  
(chloro-2 phényl)- acétate de méthyle dérivé n°5 (I : R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub> ; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> ;  
X = 2-Cl).

10 On chauffe au reflux, sous atmosphère inerte, un mélange de 3,9 g (0,01 mole)  
de  $\alpha$ -(hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5)  
(chloro-2 phényl)- acétate de méthyle (exemple 6) dans 40 ml d'acétate d'iso-  
propényle . Il y a dissolution progressive des cristaux (dissolution totale  
au bout de 4 heures). On évapore à sec et reprend le résidu par une solution  
15 aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse alcaline par de  
1'ether diéthylique. Les extraits organiques sont séchés sur du sulfate de  
sodium sec et évaporés à sec. On récupère une huile jaune que l'on purifie  
par l'intermédiaire du chlorhydrate.

Chlorhydrate, cristaux blancs, F = 100°C (déc.) , rendement : 55 %.

IR (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$  : 1780, 1750, 1700, 1680

20 RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,46 (m, 4H) ; 5,02 et 4,96 (s, 1H, 2 diastéréoisomères)  
4,51 (m, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 2,18 (s, 3H).

25 Les résultats pharmacologiques et toxicologiques qui sont rapportés  
ci-dessous mettent en évidence les propriétés des dérivés de l'invention tant  
sur le plan de la toxicité et de la tolérance, que sur le plan de leurs ac-  
tivités, notamment inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et antithrombo-  
tique.

30 L'invention a donc encore pour objet un médicament présentant en  
particulier, des activités inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et anti-  
thrombotique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif,  
un dérivé de formule (I) ou un sel d'addition avec un acide minéral ou or-  
ganique pharmaceutiquement acceptable.

#### ETUDE TOXICOLOGIQUE

Les composés de l'invention bénéficient d'une bonne tolérance et d'une faible toxicité.

En outre, les études des toxicités aiguë, subchronique et chronique, chez différentes espèces animales, n'ont pas permis de mettre en évidence une quelconque réaction locale ou générale, perturbation ou anomalie dans les examens biochimiques, macroscopiques ou microscopiques effectués durant cette expérimentation.

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Cette étude qui a été effectuée comparativement au composé le plus représentatif du brevet cité plus haut, la Ticlopidine, a mis en évidence les actions inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et anti-thrombotique des dérivés de l'invention.

##### 1°) Action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire

Cette expérimentation est effectuée sur le rat qui a reçu, pendant 3 jours, par la voie orale, le composé à tester aux temps -48 h, -24 h et -2 h. Au temps 0 h, on prélève 4 ml de sang selon la technique de Renaud à la veine jugulaire de l'animal anesthésié. C'est le sang citraté qui est utilisé dans les mesures d'agrégation.

##### a) mesure de l'agrégation plaquettaire à l'A.D.P.

2 ml de sang citraté sont rapidement versés dans un becher placé sur un agitateur magnétique et pourvu d'une barre aimantée. Après quelques secondes d'agitation, on introduit dans le becher 0,4 ml d'une solution contenant 0,66 µg d'adénosine-diphosphate (A.D.P.) par ml. Après 90 secondes d'agitation, on procède à deux prélèvements de 0,5 ml de sang :

- le premier est mélangé avec 0,5 ml d'une solution EDTA-Formol,
- le deuxième est mélangé avec 0,5 ml d'une solution EDTA seulement.

L'addition d'EDTA-formol a pour but de stabiliser le sang et donc de fixer l'agrégation tandis que l'EDTA provoque au contraire la désagrégation de tous les amas plaquettaires.

Après un repos de 10 minutes et une centrifugation des 2 mélanges à vitesse lente pendant 5 minutes, afin de séparer les globules rouges, le plasma riche en plaquettes (PRP) surnageant est prélevé, dilué et on compte les plaquettes.



L'intensité de l'agrégation est déterminée par le rapport

$$\frac{\text{nombre de plaquettes dans EDTA-Formol}}{\text{nombre de plaquettes dans EDTA}} \times 100 = \text{pourcentage de plaquettes non agrégées}$$

Le produit à tester est d'autant plus inhibiteur de l'agrégation plaquettaire que le rapport se rapproche de 100.

On détermine ainsi dans le lot traité par le dérivé n°1 le lot de référence traité par la Ticlopidine et le lot témoin non traité, le pourcentage de plaquettes non agrégées et le pourcentage d'inhibition obtenu.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composés	Doses orales en mg/kg/j	% de plaquettes non agrégées	% inhibition	Signification (p)
Témoin	-	5 ± 1	-	-
Ticlopidine	200 x 3 j	9 ± 1	4	n.s
Dérivé n°1	200 x 3 j	33 ± 6	29	p < 0,001

b) mesure de l'agrégation plaquettaire au collagène

1,5 ml de sang citraté est additionné de 0,10 ml d'une solution contenant 10 µg de collagène par ml. Le milieu étant maintenu en agitation, le comptage des plaquettes est effectué sans interruption. La diminution du nombre de plaquettes libres en fonction du temps est suivie en continu et permet de tracer une courbe dont la pente donne la vitesse initiale d'agrégation.

Les résultats exprimés en pourcentage de plaquettes non agrégées sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composés	Doses orales en mg/kg/j	% de plaquettes non agrégées	% inhibition	Signification (p)
Témoin	-	$3,6 \pm 0,1$	-	-
Ticlopidine	200 x 3 j	$2,5 \pm 0,1$	31	$p < 0,001$
Dérivé n°1	200 x 3 j	$1,4 \pm 0,1$	61	$p < 0,001$

c) Mesure de l'agrégation plaquettaire à l'acide arachidonique.  
1,5 ml de sang citraté est additionné de 0,54 mM d'acide arachidonique. On détermine de la même manière la diminution du nombre de plaquettes en fonction du temps et les pourcentages d'inhibition.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composés	Doses orales en mg/kg/j	% de plaquettes non agrégées	% inhibition	Signification (p)
Témoin	-	$29 \pm 4$	-	-
Ticlopidine	200 x 3 j	$50 \pm 5$	30	$p < 0,01$
Dérivé n°1	200 x 3 j	$76 \pm 3$	66	$p < 0,001$

## 2°) Activité anti-thrombotique

Cette activité a été étudiée selon la méthode de la Thrombose à la Vrille qui consiste en une adaptation de la méthode de FRIEDMAN et al (Amer. J. PHYSIOL., 1960, 199, 770-774). Une spirale métallique (bourre-pâte de dentiste) recoupée est insérée dans la veine cave inférieure du rat qui a reçu 48 heures, 24 heures et 2 heures auparavant un traitement per os de 200 mg/kg du composé à tester, en suspension dans 10 ml/kg d'une solution aqueuse de gomme arabique à 5 %.

Cinq heures après, cette spirale est prélevée avec le thrombus qu'elle retient, séchée délicatement par tamponnements successifs sur papier filtre et pesée. La spirale est ensuite débarrassée du thrombus, séchée de nouveau et pesée de nouveau. On obtient par différence le poids moyen du thrombus, et on détermine le pourcentage d'inhibition produit.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composés	Doses orales mg/kg/j	Poids du thrombus en mg	% inhibition	Significativité (p)
Témoin	-	4,47 $\pm$ 0,23	-	-
Ticlopidine	200 x 3 j	2,03 $\pm$ 0,25	54	p < 0,001
Dérivé n°1	200 x 3 j	1,83 $\pm$ 0,10	57	p < 0,001

Les études toxicologique et pharmacologique qui viennent d'être rapportées ont mis en évidence la faible toxicité des composés de l'invention et leur bonne tolérance, ainsi que leurs intéressantes propriétés qui les rendent très utiles en thérapeutique humaine et vétérinaire, et justifient leur utilisation à titre de médicament.

Le médicament de l'invention peut être présenté pour l'administration orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, gélules, gouttes, granulés ou sirop.

Il peut être aussi présenté pour l'administration rectale sous forme de suppositoires et pour l'administration parentérale sous forme de solution injectable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,025 g à 0,500 g de principe actif, les doses administrables journallement pouvant varier de 5 mg à 300 mg de principe actif en fonction de l'âge du patient et de la sévérité de l'affection traitée.

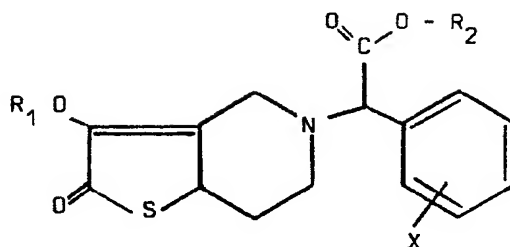
On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention :

5	1) Comprimés	
	dérivé n°1	0,200 g
	excipient	amidon de riz, lactose, gomme arabique, talc, stéarate de magnésium.
10	2) Comprimés dragéifiés	
	dérivé n°4	0,150 g
	excipient	lactose, amidon, gomme laque, stéarate de magnésium, talc, carbonate de calcium, sucre, gomme arabique, gélatine.
15	3) Gélules	
	dérivé n°3	0,250 g
	excipient	amidon, saccharose, stéarate de magnésium.
20	4) Suppositoires	
	dérivé n°1	0,250 g
	excipient	triglycérides semi-synthétiques
25	5) Soluté injectable	
	dérivé n°2	0,100 g
	excipient	solvant isotonique q.s.p. 5 ml

30 Par ses propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire et anti-thrombotique, le médicament de l'invention est indiqué dans la prévention et le traitement des maladies provoquant une modification pathologique de l'agrégation plaquettaire, telle que les maladies thrombo-emboliques.

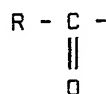
Revendications

1) Composés de formule :



dans laquelle :

-  $R_1$  peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué, ou un groupe acyle de formule :



dans lequel R représente un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué.

-  $R_2$  peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.

- X peut être l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur alcoxy inférieur, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy ou alcoxycarbonyl, ainsi que leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables les formes tautomères lorsqu'elles existent et les diastéréoisomères ou leurs mélanges.

2)  $\alpha$  - (hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de méthyle, et ses sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'un de ses diastéréoisomères ou leur mélange.

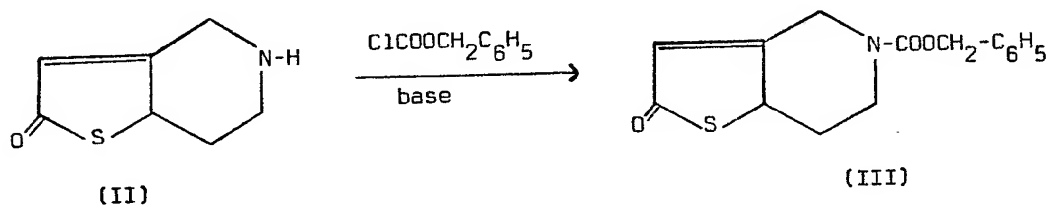
5

3) Procédé de préparation des composés de formule (I) selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que :

10

a) on fixe le groupe protecteur benzyloxycarbonyle sur la fonction azotée de la tétrahydro-5,6,7,7a 4H- thiéno (3,2-c) pyridone-2 de formule (II), pour obtenir la thiénopyridone de formule (III) :

15

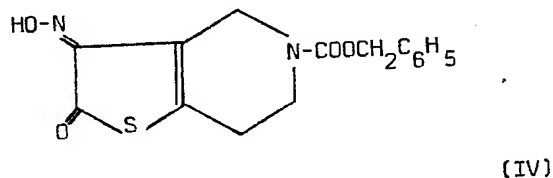


20

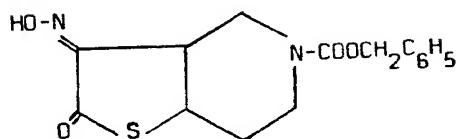
b) on fixe le groupe hydroximino = N-OH en position 3 sur le squelette thiéno (3,2-c) pyridine, pour obtenir le composé de formule (IV) :

25

30

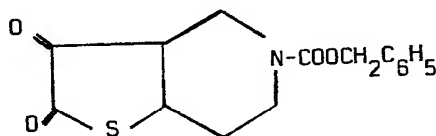


c) on réduit le céto-oxime de formule (IV) en dérivé de formule (Va) :



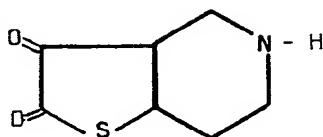
(Va)

d) on hydrolyse de façon ménagée le céto-oxime de formule (Va) pour obtenir le dérivé dicétonique de formule (VIa) :



(VIa)

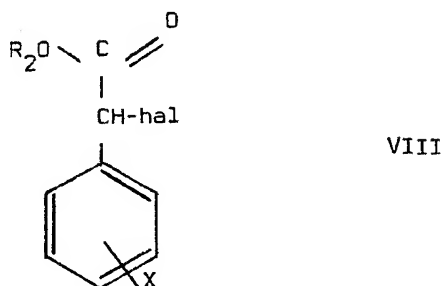
e) par clivage du groupement protecteur benzyloxycarbonyl du composé (VIa) on obtient la thiénopyridone de formule (VIIa) :



(VIIa)



f) on condense la thiénopyridone de formule (VII) avec un composé de formule (VIII) :



dans laquelle hal est un halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode et X et R<sub>2</sub> prennent les valeurs définies ci-dessus pour obtenir les composés de formule (I) dans lesquels X et R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus et R<sub>1</sub> représente l'hydrogène.

4) Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que, par acylation des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, on obtient les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical acyle.

5) Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que par alcoylation des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, on obtient les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle.

6) Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que la condensation de la thiénopyridone de formule (VII) avec le composé de formule (VIII) s'effectue en présence d'une base faible dans un solvant inerte à des températures comprises entre 40° C et la température d'ébullition du solvant.

7) Médicament caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif un dérivé de formule (I) suivant la revendication 1 ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou l'une de ses formes tautomères lorsqu'elles existent ou l'un de ses diastéréoisomères ou leurs mélanges.

- 5 8) Médicament selon la revendication 7 caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif l' $\alpha$  -(hydroxy-3 oxo-2 hexahydro-2,4,5,6,7,7a thiéno (3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de méthyle, ou l'un de ses sels d'acides minéraux ou organiques ou l'une de ses formes tautomères lorsqu'elles existent ou un de ses diastéréoisomères ou leurs mélanges.

9) Médicament selon les revendications 7 ou 8 caractérisé en ce que chaque dose unitaire contient de 0,025 g à 0,500 g de principe actif.